

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-221422

(43) 公開日 平成9年(1997)8月26日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/34	A E D		A 6 1 K 31/34	A E D
	A C J			A C J
	A C L			A C L
	A C V			A C V
C 0 7 D 307/52			C 0 7 D 307/52	
審査請求 未請求 請求項の数2 F D (全 3 頁)				

(21) 出願番号	特願平8-45488	(71) 出願人	000003698 富山化学工業株式会社 東京都新宿区西新宿3丁目2番5号
(22) 出願日	平成8年(1996)2月7日	(72) 発明者	荒井 博敏 富山県富山市呉羽町水上64-70
(31) 優先権主張番号	特願平7-347271	(72) 発明者	丸淵 茂樹 富山県富山市館出町1丁目1番1-301
(32) 優先日	平7(1995)12月14日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

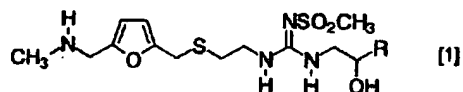
(54) 【発明の名称】 シクロオキシゲナーゼ-2の作用増強剤

(57) 【要約】

本発明は、新規なシクロオキシゲナーゼ-2の作用増強剤に関する。

【構成】

【化1】



「式中、Rは4-ヒドロキシフェニル、4-カルバモイルフェニルまたは3-メタンスルフォニルアミノフェニル基を示す。」で表されるアミン誘導体またはその塩を有効成分として含有するシクロオキシゲナーゼ-2の作用増強剤。

【効果】一般式〔1〕のアミン誘導体およびその塩は、COX-2活性をアイソザイム選択的に増強し、胃粘膜障害や腎機能障害の治療薬として有用である。

品(カイマンケミカル社製)を使用し、これらによるアラキドン酸から $\text{PGE}_2$ への変換率を酵素活性とした。COX-1活性測定の方法は、プロカシーニ(Procaccini)らの方法〔バイオケミカル・ファーマコロジー(Biochem. Pharmacol.)、第26巻、第1051~1057頁(1977年)〕に準じた。すなわち、最終濃度 $100\mu\text{g/ml}$ のヒツジ精囊腺ミクロソーム、 $5\text{mM}$ エビネフリン及び $5\text{mM}$ グルタチオンを含む $50\text{mM}$ トリス緩衝液( $\text{pH}7.4$ ) $0.5\text{ml}$ に、T-593を加えた後、 $37^\circ\text{C}$ で2分間前処置を行った。次いで、 $0.04\mu\text{Ci}$ の $[1-^{14}\text{C}]$ アラキドン酸を含むアラキドン酸 $10\text{nmol}$ を添加し(最終濃度 $20\mu\text{M}$ )、 $37^\circ\text{C}$ で4分間反応させた。COX-2活性測定の方法は、ミッチェル(Mitchell)らの方法〔プロシーディングス・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.)、第90巻、第11693~11697頁(1993年)〕に準じた。すなわち、最終濃度 $5\mu\text{g/ml}$ のヒツジ胎盤由来COX-2精製品、 $5\text{mM}$ エビネフリン、 $5\text{mM}$ グルタチオン及び $1\mu\text{M}$ ヘマチンを含む $50\text{mM}$ トリス緩衝液( $\text{pH}8.0$ ) $0.5\text{ml}$ に、一定濃度のT-593を加えた後、 $37^\circ\text{C}$ で2分間前処置を行った。次いで、 $0.04\mu\text{Ci}$ の $[1-^{14}\text{C}]$ アラキドン酸(アマシャム社製)を含むアラキドン酸 $3\text{nmol}$ を添加し(最終濃度 $6.6\mu\text{M}$ )、 $37^\circ\text{C}$ で4分間反応させた。COX活性の測定は、柳と小松の方法〔バイオケミカル・ファーマコロジー(Biochem. Pharmacol.)、第25巻、第937~941頁(1976年)〕に準じて行った。すなわち、反応液に $n$ -ヘキサン/酢酸エチル(2:1)を $2\text{ml}$ 加え、反応を停止させ、遠心分離によりアラキドン酸を有機層に抽出した。同様の抽出操作を2回繰り返した後、残った水層を液体シンチレーションカウンター用バイアルに移し、 $\text{PGE}_2$ 分画とした。また、回収した有機層をアラキドン酸分画とし、それを液体シンチレーションカウンター用バイアルに移した。それぞれの分画の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定し、全放射活性のうち $\text{PGE}_2$ 分画の放射活性の割合を算出し、これを $\text{PGE}_2$ 変換率とした。また、一部の実験では、T-593を加える直前にインドメタシン $0.03\mu\text{g/ml}$ (最終濃度)を添加した。結果はT-593を加えていないコントロール群の $\text{PGE}_2$ 変換率を100%と

し、その相対値で表した。

【0009】T-593のCOX-1およびCOX-2活性に対する作用(1)

T-593のCOX-1活性に対する作用は、認められなかった。一方、COX-2活性に対して $1\times 10^{-3}\text{M}$ で135~144%の活性増強作用を示した。

【0010】T-593のCOX-1およびCOX-2活性に対する作用(2)

インドメタシン存在下

インドメタシン $0.03\mu\text{g/ml}$ の添加によってCOX-1およびCOX-2活性は抑制された。このインドメタシンによる酵素活性抑制下にT-593を添加することによってCOX-1活性に変化は、認められなかった。一方、COX-2活性に対してはインドメタシン非存在下とほぼ同程度の活性増強作用が認められた。

【0011】

【実施例】以下に具体的実施例を挙げて更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0012】実施例1

T-593 159g、トウモロコシデンブ 31g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 30gを均一に混合し、ヒドロキシプロピルセルロース 3g含有)を使用して常法に従って湿式造粒を行い、乾燥後粉末を得た。得られた粉末192gにステアリン酸マグネシウム 2gを添加混合し、1錠当たり145mgに打錠して錠剤を得た。

【0013】実施例2

T-593 5gおよびL-アスパラギン酸 4gを注射用蒸留水 450mlに投入し、攪拌しながら1N水酸化ナトリウム水溶液にて $\text{pH}5.6$ に調製し、溶解液を得た。得られた溶解液に注射用蒸留水を加え全量500mlとした後に無菌ろ過し、ろ液を1mlずつアンプルに充填し、常法に従って凍結乾燥を行った後アンプルを閉塞し注射用アンプルを得た。

【0014】

【発明の効果】一般式[1]のアミン誘導体およびその塩は、COX-2活性をアイソザイム選択的に増強し、胃粘膜障害や腎機能障害の治療薬として有用である。